Ueber

Metastasen eines Uteruscarcinoms in bestrahlter Haut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

HERMANN HIRSCHEL

aus Thun

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0113

Aus dem
pathologisch-anatomischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. med. Carl Wegelin

Ueber

Metastasen eines Uteruscarcinoms in bestrahlter Haut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

HERMANN HIRSCHEL
aus Thun

Buchdruckerei G. Aeschlimann Thun - 1940

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Wegelin von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 21. Dezember 1938.

Der Dekan der mediz. Fakultät:
Prof. J. Klaesi.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Seit Rudolf Virchow wissen wir, daß Organe mit ausgesprochener primärer Geschwulstneigung relativ selten an sekundären Tumoren erkranken; ebenso, daß Organe, die häufig von Metastasen ergriffen werden, wenig primäre Geschwülste aufweisen. Diese Regel ist natürlich nur cum grano salis aufzufassen.

Zu den Organen, die häufig primär an Geschwülsten erkranken, gehört zweifellos die Haut. Das Cancroid, der Basalzellenkrebs und das Melanom der äußeren Haut gehören zu den häufigsten bösartigen Geschwülsten, die wir kennen. — Viel seltener dagegen treffen wir sekundäre Hauttumoren an. — Bis 1912 gelang es Marie Kaufmann-Wolff, in einer Statistik, die allerdings nicht ganz vollständig ist, 65 Fälle aus der Literatur zusammenzustellen. Dabei vermutet die Autorin mit Recht, daß sicher nicht alle Fälle von sekundärem Hautcarcinom publiziert werden; das heißt, daß die Krankheit nicht so selten sei, wie es nach dem Schrifttum den Anschein hat.

In der neueren Literatur sind die Angaben über Hautmetastasen bösartiger Geschwülste innerer Organe etwas häufiger. 1913 veröffentlichte Laache die Beschreibung von drei Sarkomen (Parotisgegend, Wirbelsäule, Gehirn) und drei Carcinomen innerer Organe (Nieren, Magen, Darm), deren Metastasen in der Haut saßen. In den folgenden Jahren sind es Fillié, ferner Ritter und Lewandowsky, die über Hautmetastasen berichten. Die betreffenden Tumoren gingen von der Schilddrüse und vom Ovar aus; die Metastasen waren multipel, während in einem von Haendly

1915 beschriebenen Fall eines Uteruskrebses nur eine einzige Metastase am Oberarm vorhanden war. Weitere Arbeiten stammen von Schierge 1922 (Scirrhus pylori), Furuta 1924 (Magen), Matras 1931 (Magen, Colon, Rectum, Pancreas, Ovar), Abadie 1934 (Magen), Cain und Salomon 1937 (Oesophagus). Dazu kommen noch die Fälle von Hautmetastasen in die bestrahlte Haut, auf die ich weiter unten genauer eingehen werde. Von den 25 mir zugänglichen Fällen der Literatur gingen also über die Hälfte vom Verdauungstrakt aus (9 Magen, 3 Darm, 1 Oesophagus), drei vom Uterus, zwei vom Ovar, die übrigen sind vereinzelte Fälle bei primärem Tumor in anderen Organen. Stats aber war die Aussaat in die Haut ein infaustes Zeichen. Der Tod erfolgte innerhalb 1—6 Monaten nach dem Auftreten der ersten Hauteruptionen.

Eine größere Statistik über Hautmetastasen veröffentlichte Gates 1937. Bei 2031 Autopsien mit Carcinomen fand er 43 Fälle mit Hautmetastasen; bei 267 malignen Tumoren anderer Art (Sarkome, Melanome, Lymphosarkome etc.) traten die Hautmetastasen 26 mal auf. Von den 43 Fällen Gates' waren 25 primäre Brustdrüsenkrebse; an zweiter Stelle kommt bei ihm das Lungen-, dann das Uterus- und Nierencarcinom. Bemerkenswerterweise fand Gates Hautmetastasen nach Magencarcinomen sehr selten, während dasselbe nach anderen Autoren (Kaufmann-Wolff, Clairmont u. a.) eine der häufigsten Ursachen des sekundären Hautkrebses darstellt. Gates errechnet aus seinem Material eine mittlere Lebensdauer von 12 Wochen nach dem Auftreten der Hauterscheinungen.

Um einen noch genaueren Einblick in das Vorkommen von sekundären Hauttumoren zu bekommen, habe ich die Sektionsprotokolle des Berner path.-anat. Institutes nachgesehen. Ueber das ältere Berner Material (bis 1892) veröffentlichte Max Müller eine Statistik. Er fand damals 10

Fälle von Hautmetastasen, von denen eine aber nach primärem Hautkrebs auftrat und zwei in Punktionskanälen cystischen Ovarialtumoren saßen. Diese 3 Fälle kommen deshalb für unsere Zusammenstellung nicht in Betracht. Die verbleibenden 7 Fälle echter Hautmetastasen (Primärtumor im Körperinnern, kein Zusammenhang mit der Metastase) sind 2 Mammacarionome, 1 Carcinom des Dünndarmes, 2 Schilddrüsensarkome, ein Sarkom der Tibia und ein Lymphosarkom der Axilla.

Im neueren Berner Material fanden sich 28 Fälle von sekundären Hauttumoren. Mit Ausnahme zweier Fälle waren alles Carcinome. Die Primärgeschwulst saß an folgenden Stellen:

Mamma	9 Fälle	Uterus	2 Fälle
Lunge	3 „	Vulva	2 „
Haut	2 „	Larynx	1 Fall
Becken (1 Chloromyelom, 1 Carcinom mit nicht bestimmtem Ausgangspunkt)	2 „	Pharynx	1 „
Verdauungstrakt (1 Oesophagus, 1 Rectum)	2 „	Blase	1 „
		Schilddrüse (Sarkom)	1 „
Ovar	1 Fall	Hals (branchiogen)	1 „

Wir sehen auch hier ein Vorherrschen der Brustdrüsenkrebse. Die Mamma ist das Organ, das am häufigsten in die Haut metastasiert. Ferner stellen wir wie Gates fest, daß in unserem Material die Krebse des Verdauungstraktus nur sehr wenig Hautmetastasen verursachten, während in allen anderen Zusammenstellungen gerade diese Geschwülste vorherrschen.

Ueber das sekundäre Hautcarcinom nach Gebärmutter-

krebs gibt es nur sehr wenige Arbeiten. Offergeld stellte 1909 17 Fälle von solchen Hautmetastasen zusammen, die sich folgendermaßen lokalisierten:

Metastasen am Nabel	7
Metastasen in Laparatomienarben nach Operation des Carcinoms	2
Metastasen diffus in der Haut verbreitet	7
Zweifelhaft	1

Dazu erwähnt Offergeld ferner 10 Fälle von Uteruscarcinomen, deren Metastasen u. a. auch in den Brustdrüsen saßen.

Wir sehen also, daß sich die Hautmetastasen meist in der Nähe des erkrankten Uterus lokalisierten; bei den Nabelmetastasen bestand sogar meist noch neben allgemeiner Bauchfellcarcinose eine Nabelhernie. Das Vorhandensein von Impfmetastasen wird von Offergeld für die Haut geleugnet; er erklärt alle Hautmetastasen als lymphogen oder hämatogen entstanden, was ja auch die moderne Ansicht ist (Gans 1928). Die Seltenheit der Hautmetastasen schreibt der Autor besonderen Eigenschaften der Epidermiszellen, die „die Möglichkeit haben, Epitheltoxine zu inaktivieren", zu. „Aehnliche Organsysteme haben deletäre Wirkungen aufeinander", stellt Offergeld fest.

M. Kaufmann-Wolff hat in ihrer Statistik von 1912 9 echte Hautmetastasen von Uteruscarcinomen, bei denen jeder Kontakt zwischen Primärgeschwulst und Metastase fehlte, zusammengestellt. Dazu kommen noch 2 von Clairmont (1909) beschriebene Fälle.

Eine weitere Arbeit über Hautmetastasen von Uteruscarcinomen veröffentlichte Garbrecht 1922 im Anschluß an die Beobachtung eines sekundären Nabelknotens bei Uteruscarcinom. Garbrecht glaubt, daß sekundäre Nabeltumoren nur zustande kommen, wenn die Nabelgegend durch entzündliche Vorgänge oder durch einen Nabelbruch geschä-

digt sei, oder wenn allgemeine Bauchfellcarcinose bestehe. Er führt auch einige einschlägige Fälle aus der Literatur an, wobei er aus den zahlreichen Angaben im französischen Schrifttum den Schluß zieht, „daß das französische Volk wohl mehr zu sekundären Nabeltumoren neige."

In der Tat finden wir in der französischen Literatur häufigere Hinweise auf sekundäre Nabeltumoren. Quénu und Longuet veröffentlichten 1896 eine Zusammenstellung zahlreicher metastatischer Nabeltumoren, von denen 5 vom Uterus ausgingen. Die Autoren weisen dabei auf die diagnostische Bedeutung dieser Nabelknoten hin; oft sei eine kleine Nabelmetastase der einzige Hinweis auf ein malignes Neoplasma der Verdauungswege.

Ueber Uteruscarcinome und ihre Metastasen in dem großen Material des Berliner path.-anat. Institutes haben Blau 1870, Dybowsky 1880, Willimsky 1904 Statistiken veröffentlicht. Die ersten beiden Autoren führen je einen Fall von Hautmetastasen nach Uteruscarcinom an; in den 24 Jahren von 1880 bis 1904 fand Willimsky dagegen keine Hautmetastasen. Er stellt überhaupt Organmetastasen in nur 25% der Fälle fest, da die Resistenz entfernter Ansiedlungsböden gegen Uteruscarcinomzellen sehr groß sei und humoral bedingt. Eine Häufung der Fälle von Hautmetastasen nach Carcinomen des weiblichen Genitaltraktes stellt Holtermann (1937) in den letzten Jahren fest. Diese Häufung erklärt er durch 2 Faktoren, nämlich die längere Lebensdauer der Patientinnen und die systematische Nachkontrolle. Der Autor teilt die Hautmetastasen ein in Vulvametastasen, Metastasen in Operationsnarben etc. und eigentliche Haut-Fernmetastasen, die hier allein in Betracht kommen. Holtermann beobachtete 4 Uteruscarcinome (3 Portio- und 1 Corpuscarcinom), die solche Hautmetastasen bildeten. In zwei dieser Fälle gelang es ihm, die sekundären Tumorknoten anscheinend vollständig zu entfernen, so daß

die Patientinnen mehrere Jahre recidivfrei blieben. Er empfiehlt daher, Hautmetastasen wenn irgend möglich weit im Gesunden zu excidieren und die Operationswunden mit Radium nachzubehandeln.

Von Interesse für uns ist auch die Arbeit von Selma Wertheimer 1921. Sie untersuchte im Anschluß an Behauptungen von Prochownik und Adler — beide Autoren stellten nach Bestrahlungen erhöhte Metastasierung von Uteruscarcinomen fest — die Sektionsbefunde des Frankfurter Instituts. Es ergab sich, daß bestrahlte Carcinome in 44% der Fälle entfernte Organmetastasen machten, unbestrahlte nur in 36%. Besonders fiel das starke Befallensein der Leber auf (25,9% gegen 14%). Diese Unterschiede lassen sich aber — so glaubt die Verfasserin — ohne weiteres aus der längeren Lebensdauer der Patientinnen erklären.

Aus den Statistiken folgt, daß Hautmetastasen von Tumoren innerer Organe ein zwar seltenes, aber doch hie und da beobachtetes Vorkommnis sind. Ihre praktische Bedeutung liegt vor allem in ihrer schlechten Prognose. Die Patienten können, sobald Hautmetastasen auftreten, fast nur noch rein symptomatisch behandelt werden: Excision schmerzhafter Knoten (Garbrecht), Narcotica etc. können diesen Menschen noch Erleichterung schaffen.

II.

Um sich zu erklären, warum die sekundären Hauttumoren so selten sind, hat man schon in früherer Zeit Theorien aufgestellt; denn es genügte nicht, einfach festzustellen, daß „ähnliche Organsysteme deletäre Wirkungen aufeinander haben."

Betrachten wir zuerst den Mechanismus der Verschleppung von Carcinomzellen in die Haut. Es kommen drei Wege in Betracht: 1. Der Lymphweg, 2. der Blutweg und 3. die Impfmetastase, worunter wir sowohl die Ansiedlung spontan sich aus dem Geschwulstverband loslösender Krebszellen (zum Beispiel Vulvametastasen bei Corpuscarcinom, Petersen 1903) als auch die grobe Verschleppung durch chirurgische Eingriffe (z. B. Metastasen in Punktionskanälen, Laparatomienarben etc.) verstehen.

1. Der Lymphweg. Er ist der am häufigsten von Carcinomzellen benutzte, da dieselben auf ihrem natürlichen Weg aus den Gewebslücken fast immer zuerst in die Lymphgefäße einwachsen. Dabei geschieht die Proliferation der Krebszellen oft so stürmisch, daß sich einzelne vom Verbande des Haupttumors loslösen und verschleppt werden. Auch die Eigenbewegung der Krebszellen ist nachgewiesen (Ribbert 1911). Die Verschleppung kann über weite Strecken der Lymphbahn erfolgen und kommt meist an Stauungspunkten (Lymphknoten) zum Stillstand. Dort erfolgt auch die neue Vermehrung des Tumorgewebes. Die passive Bewegung durch den Lymphstrom spielt wohl nur in den größeren Lymphgefäßen eine erhebliche Rolle. — Es gibt

aber noch eine zweite Art lymphogener Ausbreitung des Karzinoms, nämlich die retograde. Sind sämtliche Abflußwege für die Lymphe eines Organs durch Krebsmassen verstopft oder bricht das Carcinom in die Lymphbahn eines Nachbarorgans ein, so kann es peripheriewärts **retrograd** sich ausbreiten. Ob wir hier eine passive Verschleppung durch den rückwärts fließenden Lymphstrom (v. Recklinghausen) oder ein kontinuierliches Wachstum (Ribbert) annehmen, ist für uns ziemlich gleichgültig. Wesentlich ist das Resultat: Erweiterung und Ausfüllung sämtlicher Lymphgefäße eines (in Bezug auf den Lymphstrom) peripher gelegenen Gebietes durch Tumormassen. Für dieses histologische Bild hat Unna (1894) den Ausdruck „carcinomatöser Lymphbahninfarkt" geprägt. In dieser Form tritt mit wenigen Ausnahmen — z. B. der cancer en cuirasse Velpeaus, ferner der Lymphbahninfarkt im Perineurium (Askanazy 1912) — der lymphogene, sekundäre Hautkrebs auch auf. Dieser carcinomatöse Lymphbahninfarkt braucht durchaus nicht rein lymphogen entstanden zu sein. Wird nämlich ein Krebspartikelchen in ein kleines Blutgefäß verschleppt und durchbricht es die Gefäßwand bei der Ansiedlung, so wird, wenn eine Einwucherung in die Lymphgefäße zustande kommt, genau dasselbe histologische Bild entstehen.

2. Weniger häufig sind die hämatogenen Metastasen. Wertheimer (l. c.) gibt ungefähr 25 gegen nahezu 100% für das Uteruscarcinom an. Auch hier gibt es verschiedene Wege. Der Tumor kann direkt in eine kleine, nicht durch Thromben verschlossene Vene einbrechen; er kann via Lymphbahn den Ductus thoracicus passieren, worauf einzelne Tumorzellen durch den Ductus in die Blutbahn gelangen können. — Beim Uteruscarcinom sitzen die hämatogenen Metastasen meist in Leber und Lunge. (Kitain, Wertheimer l. c.).

3. Impfmetastasen werden in der Haut nach Laparatomien etc., ferner am Nabel, wenn dort eine Bauchfellcarcinose durchbricht, also sehr selten, angetroffen. Neben der direkten Uebertragung von Tumorgewebe in die Hautwunde spielen sicher die für die Geschwulstzellen verbesserten Ansiedlungsbedingungen im schlecht vaskularisierten Narbengewebe die Hauptrolle.

Das leitet uns über zur Frage der **Ansiedlungsbedingungen** für die Krebszellen. Nicht jede verschleppte Carcinomzelle kann sich in ihrer neuen Umgebung niederlassen und weitervermehren. Wenn wir uns die Verhältnisse im Körper eines schwer an Carcinom erkrankten Menschen vorstellen, bei dem doch ein fortwährender Regen von Krebszellen über sämtliche Organe — auch über die Haut! — niedergeht, so müssen wir uns eigentlich wundern, daß nicht noch viel mehr Metastasen entstehen. Es ist also ein häufiges Ereignis, daß die Tumorzelle im betreffenden Organ überwuchert und abgetötet oder toxisch geschädigt und vernichtet wird. Oft gehen verschleppte Tumorzellen, wie wir durch die Untersuchungen von M. B. Schmidt wissen, schon innerhalb der Lungengefäße zugrunde. Um nun trotzdem die Metastasierung verständlich zu machen, spricht Petersen geradezu von einer „Düngung" durch voraufgegangene, abgetötete Tumorzellen. Diese Düngung sei nötig zum Zustandekommen einer Metastase. Wir wissen ferner, daß durch Aenderung der Stoffwechselverhältnisse sich auch die Ansiedlungsbedingungen für die Tumorzellen ändern (Belliger 1899 cit. nach Ribbert l. c.). Möglicherweise hängt die oft ganz ungeheure Metastasierung bei Kachektischen mit dem Darniederliegen des Stoffwechsels oder einer Anergie (Verschwinden der Schutzfermente Abderhaldens?) zusammen.

Aus den publizierten Fällen geht ferner hervor, daß die Metastasierung in anatomisch geschädigte oder doch veränderte Hautstellen besonders häufig erfolgt. Dispositionelle

Faktoren sind die verschiedensten Veränderungen wie Lymphstauungen (Neustadt 1914), Oedem, Herpes, lichenoide und erysipeloide Erscheinungen (Kaufmann-Wolff). Diese Liste könnte wahrscheinlich noch verlängert werden; sicher ist Narbenbildung auch ein solch dispositioneller Faktor.

Fest steht nur eins: Für das Zustandekommen einer Hautmetastase braucht es neben der vermehrungsfähigen, losgelösten („virulenten") Carcinomzelle einen durch Toxine geschädigten und seiner Abwehrkräfte entblößten Organismus, kurz, eine veränderte Reaktionslage des Gewebes, wobei wir uns klar sind, daß wir nicht wissen, worin die veränderte Reaktionslage besteht. Sicher spielen proteolytische Fermente (Abderhalden 1912) eine Rolle. Die Reaktionslage können wir verändern durch Traumen verschiedener Art, durch mechanische oder chemische Reizung oder Bestrahlung; aber das Wesen der „Schädigung" ist uns unklar. Wir kennen die Genese jenes rätselhaften Geschehnisses der Entstehung der Carcinombereitschaft nicht. Dazu kommt der ebenfalls vage Begriff der „Organdisposition." Spielen hier mechanisch-morphologische (z. B. Lymphstauung) oder chemisch-humorale Faktoren der Gewebe eine Rolle? Diese Fragen müßten für jedes einzelne Organ abgeklärt werden, wenn wir eine Theorie der Metastasierung aufstellen sollten.

Der Eingriff, der sicher zu Hautmetastasen führen **kann,** ist die Bestrahlung mit Röntgen- oder Radiumstrahlen. Doch muß auch hier die „Disposition" vorhanden sein, die offenbar nur selten zustande kommt, sonst wären Hautmetastasen nach Bestrahlungen häufiger.

Es sind in der Tat erst wenige Fälle von Hautmetastasen in bestrahltem Gebiet beobachtet und beschrieben worden. Es gelang mir nur, 5 Fälle aus der mir zugänglichen Literatur zusammenzustellen, von denen 3 unsicher, die beiden andern aber einwandfrei sind:

Die ersten 2 Beobachtungen machte Haendly 1921. Bei einem Vulvacarcinom bildete sich nach Bestrahlung das Zentrum des Tumors zurück. Von der Peripherie aus aber verbreitete sich die Geschwulst rasch in die umliegende Bauchhaut und über den ganzen Körper. Aehnlich verhielt sich ein Carcinoma mammae, das nach Bestrahlung sich über die Haut des Rückens ausdehnte. Leider vermissen wir Angaben über Dosierung, Filtrierung und Applikationsart der verwendeten Strahlen.

Einen dritten Fall veröffentlichte 1931 S. Meyer. Bei einer 38 jährigen Frau wurde wegen eines Carcinoms der Cervix die Totalexstirpation des Uterus vorgenommen. Die Parametrien und die Adnexe waren zu dieser Zeit (entzündlich) infiltriert. 3 Monate nach der Operation war klinisch kein Anzeichen eines Tumors mehr festzustellen. Zur Sicherheit wurde aber noch nachbestrahlt. (Dosis nicht angegeben). — Nach 2 Jahren mußte die Patientin sich wieder in Behandlung begeben, da in der Vagina 2 kleine Tumorknoten und am Mons pubis 2 Ulzerationen aufgetreten waren. Trotz weiterer Behandlung machte die Krankheit rapide Fortschritte, dehnte sich über die ganze Bauchhaut, die Inguinalgegend und die Oberschenkel aus. S. Meyer glaubt, der Grund dieser Hautmetastasen sei die Blockade des Lymphabflusses im eigentlichen Geschwulstgebiet, verursacht durch Operation und Bestrahlung. Es handelt sich hier also um einen retrograden Lymphbahninfarkt.

Diese Beobachtungen lassen uns kaum vermuten, daß durch die Bestrahlung die Haut für die Aufnahme von Geschwulstzellen vorbereitet würde. Der retograde Lymphbahninfarkt — in einem Gebiet, das gar nicht besonders stark bestrahlt worden war! — wurde schon von Unna (l. c.) beschrieben, lange vor der Röntgenaera. Daß die von Haendly beschriebenen Tumoren in unbestrahltem Hautgebiet sich ausbreiteten von Stellen der Primärgeschwulst

aus, die offenbar zu geringe Strahlenmengen — Reizdosis? — erhalten hatten, kann uns kaum verwundern, insbesondere, da es sich in beiden Fällen um Krebse der Haut oder doch einer ektodermalen Drüse gehandelt hatte. Viel beweisender sind dagegen folgende Fälle:

O. Schürch machte 1934 folgende Beobachtung: Ein 66jähriger Mann wurde wegen eines inoperablen Pyloruscarcinoms in der Zürcher chirurgischen Klinik bestrahlt. Der Patient erhielt folgende Dosis Röntgenstrahlen: Fokus-Hautabstand = 62—75 cm; Filterung 1 mm Al + 1 mm Cu. Vorderes Feld 14 × 17 cm erhält in 13 Sitzungen 470% der H. E. D. = ca. 2750r. Hinteres Feld 16 × 17 cm erhält in 11 Sitzungen 400% der H. E. D. = ca. 2400r. Die Hautstellen sind nicht näher bezeichnet. Die Behandlung mußte abgebrochen werden, da der Patient sie körperlich und seelisch nicht mehr aushielt. Nach 4 Monaten war der Tumor so weit zurückgegangen, daß zur Resektion geschritten werden konnte. Die histologische Diagnose des Tumors lautete auf Carcinoma solidum simplex ventriculi. — Nach 15 Monaten trat im unteren Teil des Bestrahlungsfeldes hinten eine derbe Infiltration der Subcutis, scharf begrenzt, mit einigen derben Knoten auf. Nach der Tiefe war diese Infiltration unscharf begrenzt. Die Probeexcision erwies sich als Adenocarcinom. — Schürch glaubt mit Sicherheit annehmen zu können, daß es sich bei diesem Patienten um eine echte Fernmetastase ohne Zusammenhang mit dem Primärtumor handelt. Diese Metastase ist hämatogen entstanden, da nach den anatomischen Verhältnissen eine lymphogene Metastase ausgeschlossen ist. Die Vorbereitung des Terrains durch die Strahlen ist dadurch bewiesen, daß die Aussaat zuerst in das bestrahlte Gebiet und nur in dieses erfolgte. Erst von dort aus breitete sich das Tumorgewebe in der Haut weiter aus und führte nach wenigen Monaten zum Exitus letalis.

Eine weitere Arbeit veröffentlichte Marschall 1935.

Ein Patient, der früher eine Lues durchgemacht hatte und deswegen behandelt worden war, erkrankte im Jahre 1926 an einem Carcinom der Unterlippe. Es wurde die Radikaloperation vorgenommen; indessen mußte der Mann sich 1928 einer erneuten Operation unterziehen, da wieder Drüsenschwellungen aufgetreten waren. 1934 erschien ein neues Recidiv in der rechten Wange, das vom 21. VIII bis 29. X. 34 fraktioniert-protrahiert bestrahlt wurde. Die Gesamtdosis war in diesem Fall etwas höher als im Falle von Schürch, nämlich 2 Felder zu 3600 r. Schon am 19. X. 34 wurde eine Aussaat des Carcinons in die bestrahlten Hautpartien festgestellt. Unter zunehmendem Kräfteverfall starb der Patient am 31. X. 34. Marschall glaubt, die Aussaat in die Haut sei erfolgt wegen der Schädigung der Lymphbahnen und der Kapillaren im bestrahlten Gebiet.

Auch experimentell wurde der Einfluß kurzwelliger Strahlen auf die Ansiedlungs- und Ausbreitungsbedingungen für Carcinome in der Haut untersucht. Die Literatur über diese Versuche ist in der Arbeit von Clemmesen (1938) ausführlich zusammengestellt. Wir sehen, daß in den Tierversuchen der meisten Autoren die natürliche wie auch die erworbene Immunität gegen homologe oder heterologe Transplanstationen von malignen Tumoren durch X—Strahlen beeinträchtigt wurde. Einzig Frankl und Kimball hatten entgegengesetzte Resultate.

Clemmesen (l. c.) konnte in seinen Versuchen — heterologe Transplantationen von Mäusesarkom Crocker 180 und Mäusecarcinom Krebs II auf Ratten — zeigen, daß die natürliche Immunität durch Röntgenbestrahlung von 215—575 r deutlich herabgesetzt wurde. Die stärkste Herabsetzung der natürlichen Immunität wurde mit der höchsten Strahlendosis erzielt. Die durch den transplantierten heterologen Tumor selbst erzeugte Immunität konnte durch Röntgenbestrahlung **nicht** beeinflußt werden. Clemmesen

glaubt, die sog. natürliche Immunität beruhe auf einer Immunisierung durch den transplantierten Tumor selbst: Dieser Vorgang der Selbstimmunisierung werde durch Röntgenstrahlen verzögert. Hat der Organismus eine aktive Immunität gegen den transplantierten Tumor erworben, so könne dieselbe durch keine Bestrahlung mehr aufgehoben werden.

Würden diese Verhältnisse beim Menschen zutreffen, so könnte eine Röntgenbestrahlung demnach überhaupt keinen Einfluß auf die Aussaat des Tumors haben, da eine Selbstimmunisierung wohl immer beim Beginn der Bestrahlung schon stattgefunden haben würde. Die klinischen Beobachtungen sprechen jedoch, wie wir bereits gesehen haben, gegen die Ergebnisse von Clemmesen.

III.

Auch der im Jahre 1934 im Frauenspital in Bern beobachtete Fall zeigt die durch Bestrahlung verminderte Widerstandskraft der Haut gegen die Tumorzellen.

Frau E. S.—A. geb. 1882. Heredität oB. Frühere Krankheiten: Masern, Pertussis, Appendektomie. Menses regelmäßig, normal stark bis 1933. 1914 16 2 normale Geburten.

Beginn der gegenwärtigen Krankheit im Oktober 1932 mit Anschwellung des li. Beines und Auftreten von Knoten in der linken Leistenbeuge; gleichzeitig zunehmender, blutig seröser Ausfluß, Ausbleiben der Menses. Stuhl und Urin normal. — Abmagerung. Eintritt ins Frauenspital Bern (Prof. Guggisberg) 19. I. 1933.

Befund am 19. I. 33: In der linken Leistenbeuge einige derbe, unverschiebliche, nicht druckempfindliche Drüsen von Taubeneigröße; auch rechts einige Drüsen. Portio sehr derb, etwas blutend und bröckelnd. Corpus uteri vergrößert, sehr wenig beweglich. Rings um die Cervix, besonders gegen links, derbes Infiltrat, Adnexe nicht palpabel. Pararectales Bindegewebe bis an die Beckenwand infiltriert. 21. I. 33. Probeexcision und Curettage: Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. W e g e l i n) des Praep. Nr. 303 vom 23. I. 33. **Curettage:** Tumorgewebe mit breiten und schmalen, zum Teil anastomosierenden Zellsträngen von polyedrischen Zellen. Zahlreiche Mitosen. Diagnose: Carcinoma solidum cervicis uteri. **Probeexcision:** Schleimhaut und Drüsen der Cervix mit neutrophilen Leucocyten und Lymphocyten infiltriert. Epithel zum Teil durch Granulationsgewebe ersetzt.

Therapie: 31. I. **Radium intracervical.** Dosis 40 mgr. elementares Ra in Platin-Iridiumkapseln von 1,5 mm Wanddicke. Dauer 100 Std. = 4000 mgr h. 14. II. **Radium vaginal.** Dosis 30 mgr elem. Ra in das li. Scheidengewölbe, 10 mgr vor Portio. Filter idem, dazu 0,1 mm Aluminium. Dauer 100 Std. = 4000 mgr h. Gesamtdosis demnach 8000 mgr h.

Verlauf: Genitalblutung hört auf; Allgemeinbefinden gut, keine Fieberreaktion. Entlassung 28. II. 33.

Wiedereintritt am 22. III. 33. wegen Wiederauftreten der Genitalblutungen, heftigen, neuralgischen Schmerzen und erneuter Schwellung des linken Beines.

Befund: Linkes Bein ödematös. Vagina im oberen Teil verengt. Tumor verschwunden. Portio nur ein kleiner Höker. Linkes Lig. sacro-uterinum bretthart infiltriert. Auch rechts geringe Infitration. Probeexcision aus der Portio am 23. III. ergibt folgenden Befund: (Präp. Nr. 1241 vom 24. III. 33). Unscharf begrenztes Tumorgewebe mit mittelbreiten, soliden Zellsträngen. Zellen sehr groß, meist polyedrisch, zum Teil mit Riesenkernen, viele Mitosen. Diagnose: Cancroid der Portio.

Therapie: Röntgenbestrahlung der Paramatrien rechts und links von je drei Feldern aus, vorne, hinten und seitlich; im ganzen also 6 Felder. Dosis: 110 r pro Feld auf einmal (10 Min. zu 11 r). Pro Sitzung Bestrahlung von 2 Feldern, vorne links und rechts, hinten links und rechts usw. — Total: 30 Sitzungen zu 220 r = 6600 r Gesamtdosis =

$$\text{Pro Feld } 10 \times 110\,\text{r} = 1100\,\text{r} = \text{ca. 2 H. E. D.}$$

Da nie ein deutliches Erythem auftrat, konnten die Bestrahlungen ohne Unterbrechung durchgeführt werden.

Entlassung: 13. IV. 33. **Keine Reaktion** auf den der Bestrahlung ausgesetzten Hautpartien sichtbar.

Weiterer Verlauf: Pat. beschwerdelos bis Herbst 1933. Dann trat allmählich in der Unterbauch- und Leistengegend links ein **juckender Ausschlag** auf, bestehend aus **kleinen Knötchen** und **diffusen Hautverdickungen.** Der hinzugezogene Hausarzt verordnete Kleiebäder, worauf angeblich unter intensivem Juckreiz rasch eine Rötung in der Regio pubica und inguinalis **links** entstand. Einzelne größere warzenähnliche Knötchen. Gleichzeitig starke Wiederanschwellung des linken Beines und besonders der linken Leistendrüsen. **Das Exanthem beschränkte sich anfänglich durchaus auf ein quadratisches Feld oberhalb Symphyse und linker** Inguinalgegend. Einzelne Herde traten auch in der umgebenden Bauchhaut und am linken Oberschenkel auf.

Dazu kam im Laufe des Winter 1933/34 zunehmende Obstipation und Schmerz bei der Defäkation. Jm Januar 1934 Stuhltenesmen mit blutigen Stühlen und zeitweise Abgang von reinem Blute. Später treten Blasenstörungen mehr in den Vordergrund; Miktion wird immer mühsamer, die Patientin kann nur noch mit starkem Pressen Urin lösen. Tägliche Menge angeblich nur $^1/_2$ Liter. Die Schmerzen werden anhaltend. Anurie, deshalb Einweisung ins Spital am 26. V. 1934.

Status: Kachektische, blasse Frau. Abdomen aufgetrieben, schmerzhaft. Nach Blasenentleerung Erleichterung. Kein Uebelsein, kein Erbrechen, Appetit gut. **Urin:** Alb.—. Sacch. —, Diazo —, keine Zylinder. **Blut:** Rest—N 48 mg %, Hglb. 78/70, Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit 60/75/126. Ausscheidungsversuch normal. **Haut:** Die Haut des Bauches und des linken Beines (bes. am Oberschenkel) ist stark gerötet und infiltriert. In der infiltrierten Hautpartie finden sich zahlreiche kleine (bis 1 mm große) und weniger große Knötchen, die teilweise — besonders die größeren — ulzeriert sind. Es läßt sich aus den Ulcera eine Flüßigkeit abpressen, in der Streptokokken nachweisbar sind. Probe-

excision aus der infiltrierten Hautpartie ergibt folgenden histologischen Befund (Praep. Nr. 2390 vom 7. VI. 34. Path. Institut): Die Gewebstücke sind zum Teil von verhorntem, geschichtetem Plattenepithel bedeckt. Darunter überall Tumorgewebe, das aus schmalen und breiten Zellsträngen besteht. Zellen teils klein, oval, mit dunklem Protoplasma, teils groß, polyedrisch. Einige verhornte Zellen und Schichtungskugeln mit Verhornung. Kerne verschieden groß, oft Riesenkerne. Zahlreiche Mitosen. Mäßig reichliches Bindegewebe, zum Teil hyalines Stroma, mit Lymphoccyten und vereinzelten Leucocyten infiltriert.

Therapie palliativ, Sorge für Stuhl, Dauerkatheter, Kompressen, Analgetica.

Verlauf: Ausgedehnte Vereiterung der Hautmetastasen erfolgt im Laufe des Juli, unter zunehmendem Verfall der Exitus letalis am 28. August.

Autopsie: S. Nr. 281. 29. VIII. 34. (Prof. Wegelin).

Mittelgroßer, schlank gebauter Körper von 160 cm Größe und 45,5 kg Gewicht. Panniculus sehr gering, Muskulatur mäßig. In der Haut des Bauches bis zum Nabel in der Haut des Oberschenkels, bes. der medialen Seite, sowie ziemlich zirkulär am Unterschenkel finden sich zum Teil breite, zum Teil schmalgestielte Tumoren von mittlerer Konsistenz zum Teil mit glatter Oberfläche, zum Teil sind die ulzeriert. Die Tumoren haben meist eine kugelige Form und einen Durchmesser bis zu 4,5 cm. Schnittfläche weißlich mit reichlich trübem Abstrichsaft. Die Tumoren sind mit der Haut auf der Unterlage verschieblich. Das linke Bein ist, namentlich in der Knöchelgegend, stark ödematös. Die Knoten sind zum Teil in Gruppen angeordnet, zum Teil finden sie sich auch einzeln, besonders am rechten Oberschenkel in einer Distanz von mehr als 10 cm.

Uebrige Haut oB. Totenstarre vorhanden, Corneae trüb, Livores mäßig reichlich. Ueber dem Sacrum findet sich ein

unregelmäßiger Defekt der Epidermis. Panniculus gering, dunkelgelb. Mammae wenig fettreich, mit kleinem, weißlichen Drüsenkörper. Mm. pectoralis und rectus abdominis hellrot, trüb. Zwerchfellstand rechts und links oberer Rand 5. Rippe. Unterer Leberrand in der rechten Medioclavicularlinie am Rippenbogen, in der Mittellinie 4,5 cm unter dem Ende des Corpus sterni, nicht sichtbar. Magen und Därme, besonders der Dickdarm, stark gebläht und mit glatter und glänzender Serosa. Appendix frei, Harnblase leer, mit dem Uterus verwachsen. Adnexe abgrenzbar, Parametrien stark infiltriert. Im Abdomen keine Flüssigkeit, Rippenknorpel im Zentrum bräunlich. Sternum oB.

Lungen zum Teil retrahiert, an den Spitzen adhärent. Pleurahöhlen leer.

Im vorderen Mediastinum um den Arcus aortae herum, stark vergrößerte, miteinander verbackene Lymphdrüsen von derber Konsistenz und weißlicher Schnittfläche.

Im Herzbeutel ca. 5 ccm klare, gelbe Flüßigkeit. Oberfläche glatt und glänzend.

Herz etwas verkleinert. Konsistenz rechts und links etwas herabgesetzt, Spitze vom linkel Ventrikel gebildet. Wenig subpericardiales Fettgewebe. In den Herzhöhlen wenig flüssiges Blut. Arterielle Ostien suffizient. Atrioventricularklappen für 2 Finger durchgängig. Klappen zart, Herzhöhlen normal weit. Herzohren leer. Wanddicke links 9—10, rechts 1—2 mm. Myocard trüb, braunrot, Coronararterien mit vereinzelten gelblichen Platten. Foramen ovale geschlossen.

Zunge nicht belegt, Balgdrüsen und Tonsillen mittelgroß. Pharynx und Oesophagus oB. Larynx und Trachea mit blasser Schleimhaut, Cervicale Lymphdrüsen normal groß, graurot.

Schilddrüse: vergrößert, mit einigen bis 5 cm messenden, grauroten, wenig transparenten Knoten. Läppchen groß, graurot, wenig transparent. Im Schilddrüsengewebe, sowie

in einem großen Knoten des rechten Lappens weißliche, ziemlich derbe Herde.

Burstaorta und übrige Arterien zart. In der Bauchaorta vereinzelte gelbliche Plättchen.

Lungen: Luftgehalt in den Unterlappen vermindert. Alveolen der Ränder erweitert. Pleura an den vorderen Spitzen beidseitig verdickt, sonst glatt und glänzend. Schnittfläche: Lungengewebe graurot, überall kompressibel. — **Im linken Unterlappen ein 1,5 cm großer runder Knoten von weißlicher Schnittfläche.** In der Umgebung Lungengewebe brüchig, nicht gekörnt. Lungenarterien zart. Bronchien mit blasser Schleimhaut. Bronchiale Lymphdrüsen wenig vergrößert, anthrakotisch.

Milz verkleinert, derb, Schnittfläche braunrot. Follikel klein, grau. Trabekel verdickt.

Nebennieren normal groß. Rinde außen gelblich, innen bräunlich. Mark erweicht, Nieren normal groß, Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt; Schnittfläche: Rindenzeichnung deutlich, Transparenz und Blutgehalt vermindert. Brüchigkeit und Konsistenz normal.

Nierenbecken und Ureteren erweitert. Schleimhaut des Nierenbeckens normal. Ureteren im unteren Drittel von Tumorgewebe umgeben und stark komprimiert.

In der Vena cava inf. und der Vena femoralis flüßiges Blut. Links Vena und Art. femoralis stark komprimiert durch Tumormassen. In der linken Vena femoralis ein adhärenter, graurötlicher zum Teil weißlicher, brüchiger Pfropf.

Im Magen wenig grünliche Flüßigkeit. Magenschleimhaut und Schleimhaut des Duodenums normal. Ductus choledochus durchgängig.

Leber etwas verkleinert, derb, mit glatter Oberfläche. **An einer Stelle im rechten Lappen ein 2 cm messender Knoten von gleicher Beschaffenheit wie in der Lunge.** Schnittfläche: Braunrote Zentra und gelbliche Peripherie der Leber-

läppchen. Brüchigkeit normal. In der Gallenblase mäßig viel dunkelbraune, dickflüssige Galle. Schleimhaut gallig imbibiert.

Pancreas: normale Größe und Konsistenz, weißliche Läppchen.

Retroperitoneale und mesenteriale Lymphdrüsen vergrößert, miteinander verbacken, von gelblicher Schnittfläche und derber Konsistenz. Retroperitoneale Lymphdrüsen an der Lumbalwirbelsäule adhärent, wobei das Tumorgewebe direkt in die Masse des 2. Lumbalwirbels eindringt.

Harnblase mit der Uteruswand verwachsen. Das Tumorgewebe setzt sich vom Uterus direkt in die Blasenwand fort und durchdringt dieselbe vollständig. Blasenschleimhaut zum Teil nekrotisch, zum Teil von weißlichen Massen bedeckt. Wand starr.

Uterus stark vergrößert. Corpus und Cervix durch derbes, weißliches Tumorgewebe eingenommen, das in Blase und Parametrien eindringt und das Rectum komprimiert. Ovarien vergrößert, von gleichem Tumorgewebe wie der Uterus durchsetzt. Tuben zart.

Im Darm, namentlich im Dickdarm, reichlich dickbreiiger Kot. Schleimhaut oB. Mit Kot gefüllte Appendix 5 cm lang.

Im Knochenmark der Lumbalwirbelsäule weißlich unregelmäßige Herde, ebenso im Os ileum beidseits.

Pathologisch-Anatomische Diagnose

Carcinoma uteri mit Metastasen in der Haut des Bauches, der Oberschenkel und des linken Unterschenkels, in den inguinalen, iliacalen, retroperitonealen und mediastinalen Lymphdrüsen, der Lunge, Leber, den Ovarien, dem Becken, der Wirbelsäule, mit Einwachsen in die Blase.

Jauchige Cystitis. — Kompression des Rectums, Dilatation des Dickdarms, Kompression der Ureteren. Beidseitige Hydronephrose. — Atrophie und Fibrosis der Milz. — Braune

Herzatrophie. — Struma diffusa et nodosa parenchymatosa. Oedem des linken Beines. — Thrombose der linken Vena femoralis. — Pleuritische Adhäsionen. — Decubitus.

Histologischer Befund

Uterus: Der Tumor besteht aus zum Teil nekrotischen, breiten Zellsträngen mit ziemlich kleinen rundlichen oder polyedrischen Zellen mit dunklem Protoplasma. Kerne chromatinreich, unregelmäßig, einige Mitosen. Stroma ziemlich reichlich, zellarm mit zahlreichen glatten Muskelfasern und Lymphocyten- und Leucocyteninfiltraten.

Leber: Balken normal breit, Zellen großtropfig verfettet. Glissonsche Scheiden zart, mit einigen Lymphocyten. Kapillaren normal weit. **Im Lebergewebe Tumorknoten vom gleichen Bau wie der Primärtumor.** In den zentralen Leberzellen reichlich Lipofuscin.

Myokard: Muskelfasern normal breit, selten feintropfig verfettet. An den Kernpolen reichlich Lipofuszin. Zahlreiche kleine Schwielen. Kleine Arterien mit leicht verdickter Intima.

Schilddrüse: Die Knoten bestehen aus rundlichen, mittelgroßen und einigen großen Bläschen mit kubischem Epithel und reichlich meist basophilem, selten eosinophilem Kolloid. Zahlreiche flache, desquamierte oder hämosiderinhaltige Epithelien. — Stroma mäßig reichlich, zum Teil hyalin. In der hyalinen Kapsel komprimierte Schilddrüsenläppchen. Kein Tumorgewebe.

Nieren: Einige kleine Schrumpfungsherde mit hyalinen Glomeruli, atrophischen Tubuli und leicht vermehrtem Interstitium. Hauptstücke hie und da verfettet. Einige Tubuli erweitert, stellenweise mit zahlreichen hyalinen Zylindern gefüllt. Kleine Arterien mit zarter Intima, mittlere mit verdickter. Kapillaren normal weit.

Pancreas: Mittelgroße Läppchen mit einigen kleinen und mittelgroßen Langerhans'schen Inseln mit feintropfig verfetteten Epithelien. Interstitium zart. Wenig interlobuläres Bindegewebe.

Milz: Pulpa mäßig zellreich, mit Pulpazellen, Lymphocyten, wenig Leucocyten, Plasmazellen. Trabekel verdickt, Follikel groß. Zentralarterien mit verdickter, zum Teil hyaliner Intima. Sinus normal.

Nebenniere: Rinde herdförmig sehr fettreich, mit wenig Lipofuszin. Mark erweicht.

Aorta: Intima leicht verdickt, wenig verfettet, Media normal.

Lunge: Alveolen leer, Septen zart. Kapillaren normal weit, Bronchien normal. — **In der Lunge Tumorgewebe, das zum Teil in den Alveolen liegt und den gleichen kleinzelligen Bau wie der Tumor des Uterus zeigt.**

Haut

Untersucht wurden 3 Präparate:

1. Ulzerierter Hautknoten vom linken Unterschenkel.
2. Flachschnittserie (nicht ganz vollständig) aus einem von kleinen Knötchen durchsetzten Stück.
3. Gewöhnliche Hautschnitte aus Bauch- und Oberschenkelhaut.

Folgende Färbemethoden wurden angewandt: Hämalaun-Eosin, van Gieson, Elastica, Methylgrün-Pyronin, van Gieson-Elastinfärbung kombiniert.

Zur Kontrolle wurde je ein Schnitt aus dem Primärtumor und der Lungenmetastase auf gleiche Weise gefärbt.

1. Ulzerierter Hautknoten.

Makroskopisch: Papillöser, 1,2 cm hoher, 1,5 cm im Durchmesser messender Knoten auf 0,55 cm dickem Stiel. Mit Hämalaun färben sich nur die zentralen Partien. Auf

dem Schnitt sind kleinere, 0,5—3 mm messende Krebszellhaufen sichtbar.

Mikroskopisch: Das Präparat erweist sich in allen peripheren Teilen als nekrotisch. Zwar lassen sich die ehemaligen Stroma- und Krebsbestandteile unterscheiden. In den zentralen Teilen des Knotens finden sich zahlreiche, sehr breite Krebszellstränge und große Haufen mit nekrotischem Zentrum. Kernfärbung nur am Rande der Stränge gut, gegen die Mitte hin wird sie immer undeutlicher: Pyknose, Kernzerfall, Verklumpung des Chromatins, schließlich völliger Verlust der Kernfärbung. — In der Peripherie der Stränge finden sich kleine, zylindrische, oft radiär angeordnete oder auch polyedrische Zellen mit spärlichem Protoplasma und rundem oder ovalem, chromatinreichem Kern. Nach innen werden die Zellen etwas größer, ihre Kerne heller, wobei zahlreiche Mitosen auftreten, die zum Teil atypisch sind. Hier finden sich öfters auch mehrkernige Riesenzellen oder Riesenkerne, deren Chromatin verklumpt ist. Die größte dieser Riesenzellen mißt 75 μ im Durchmesser, ihr Kern 45 μ. Stachelzellen sind nicht vorhanden, hingegen geht das Protoplasma der Tumorzellen hie und da in Verhornung über, wobei auch kleine Schichtungskugeln auftreten können.

In manchen Strängen wiegen die großen Zellen mit hellem Protoplasma vor, in anderen die dunkel-kernigen Zellen. Einige Stränge sind in ihrer ganzen Breite nekrotisch, andere wieder stark von Leucocyten durchsetzt. Die kleineren Krebszellhaufen sind zentral nicht zerfallen.

Das Stroma im Zentrum des Hautknotens ist ziemlich spärlich und besteht aus zellarmem Bindegewebe mit wenigen Blutgefäßen. Geringe Infiltration mit Lymphocyten und Leucocyten. An der Grenze gegen die Krebsmassen findet sich kein Endothel. Elastische Fasern sind im Innern des Knotens nur sehr spärlich erhalten. Teilweise ist auch das Stroma nekrotisch. Der Stiel der Geschwulst enthält eben-

falls reichlich Krebsgewebe in Form von breiten Strängen, die bis zur Subcutis hinunterreichen und hie und da noch von zahlreichen elastischen Fasern umsäumt sind. Hier findet man auch noch Reste von elastischen Fasern im Innern der krebsigen Epithelstränge.

2. Flachschnittserie.

a) Subcutanes Fettgewebe oB. Die durchziehenden Gefäße von wenig kollagenem Gewebe umgeben. Kleine Arterien normal, Intima und Media nicht verdickt, Lymphgefäße nicht erweitert. — An 2 Stellen sind 2 quergetroffene Lymphgefäße etwas erweitert und von Krebszellen erfüllt. Endothel tadellos erhalten. Rings um diese quergetroffenen Krebszellstränge zeigt das Bindegewebe sehr geringe lymphocytäre Infiltration. Die kleinen Stränge bestehen aus Zellen von verschiedener Größe, Kernfärbung gut, zahlreiche Mitosen, keine Degenerationserscheinungen.

b) Cutis (Str. reticulare). Je mehr sich der Schnitt der Epidermis nähert, um so größer und zahlreicher werden die Krebszellhaufen- und Stränge. Auch hier liegen sie zum Teil noch deutlich in Lymphgefäßen; doch ist die Wand derselben an einzelnen Stellen schon durchbrochen. Das Bindegewebe wird durch die Krebszellnester auseinandergedrängt und erscheint kaum vermehrt. Die elastischen Fasern dagegen bilden rings um die Knoten mehr oder weniger dichte Geflechte, sind hie und da verfilzt und ragen stellenweise in die Krebszellnester hinein. An einigen Stellen sind elastische Fasern völlig vom Krebsgewebe umschlossen. Die Blutgefäße der Cutis sind kaum erweitert. In der Nähe der Krebsknoten finden sich wenig umfangreiche perivaskuläre Infiltrate mit Lymphocyten und neutrophilen Leucocyten, sowie einigen Plasmazellen.

Krebsknoten: Die Nester und Stränge zeigen, sobald sie eine gewisse Größe erreichen, in den zentralen Partien Zerfall. Da und dort finden sich Verhornungen mit Hornperlen, weniger häufig Kalkablagerungen. Die Degenerationserscheinungen sind vom gleichen Typus wie im ersten Präparat. Auffallend ist die häufige Lokalisation der Nester in der Nähe der Arrectores pilorum.

Das Wachstum der Knoten scheint nach den zahlreichen Mitosen sehr intensiv, die Reaktion des Bindegewebes nach der geringen Infiltration sehr schwach zu sein.

c) Papillarkörper, Epidermis. In der unmittelbaren Nähe der Epidermis erreicht das Krebsgewebe seine größte Ausdehnung. Ueberall sind im Bindegewebe des Stratum papillare große, erweiterte Gewebslücken, die mit Krebsgewebe angefüllt sind, zu sehen. Keine unmittelbare Berührung mit der Epidermis, doch sind die Krebszellhaufen oft nur durch eine ganz dünne Bindegewebschicht von derselben getrennt. Epidermis normal in ihrer Zusammensetzung, hie und da mit etwas verdickten Reteleisten. Sie wird durch das Bindegewebe vorgebuchtet und erscheint deshalb im Flachschnitt netzförmig mit weiten Maschen. Hie und da starke Hyperkeratose.

3. Senkrechte Hautschnitte.

Epidermis: Zwischen den vorgewölbten Krebsknötchen ist das Stratum corneum in den Buchten verdickt. Die Reteleisten sind hier verdickt und etwas unregelmäßig verzweigt, während die Epidermis jeweils über den Krebsknötchen verdünnt ist. Keratohyalin sehr spärlich. Die gesamte Epidermis ist höckerig. Einzelne Mitosen (nur typische) sind erkennbar. — Hornperlen nur in den Buchten zwischen den Knötchen.

An einigen Stellen haben die Krebszellhaufen die Epider-

mis durchbrochen. Das Str. Malpighi wird nach außen vorgestülpt und dann zerstört. Am Rande dieser Durchbruchstellen ist der Krebszellhaufen auf einer kurzen Strecke von einer dünnen Schicht Epidermiszellen bedeckt; doch befindet sich immer noch eine sehr dünne Lage von kollagenem Bindegewebe zwischen Epidermis und Tumor.

Papillarkörper: Die Papillen sind stark erhöht und vergrößert durch Krebsmassen, die sich in den erweiterten Lymphgefäßen befinden. Das Endothel dieser Lymphgefäße ist nicht mehr erhalten, ausgenommen in den noch nicht stark ergriffenen Partien. Die Krebsmassen gleichen den in andern Präparaten beschriebenen. Die Form der Infiltrate des Krebses ist sicher knötchenartig; denn in allen Schnitten, sowohl den Flach- wie den senkrechten Schnitten durch die Haut erscheinen die Krebszellen zu rundlichen bis ovalen Haufen gruppiert, die bis zu 1 mm im Durchmesser messen. — Für das Stroma und die Interzellularsubstanz gilt das bei den andern Präparaten gesagte.

Knoten in der Lunge

Die Metastase in der Lunge besteht aus dem gleichen Tumorgewebe wie die Hautmetastasen und der Primärtumor. Makroskopisch stellt sie einen 2 cm im Durchmesser messenden Knoten dar.

Mikroskopisch: Das Krebsgewebe liegt meist innerhalb der Alveolen, diese am Rand des Knotens wenig, im Zentrum etwas stärker erweiternd. Es besteht aus teils rundlichen, teils polyedrischen kleinen Zellen mit kleinem chromatinreichem Kern. In den zentralen Teilen des Tumors liegen die Krebszellen sehr dicht; peripher sind sie lockerer gefügt. Hie und da sind Mitosen erkennbar. Die Alveolarsepten sind innerhalb des Tumors zum größten Teil erhalten. Die Gefäße sind mäßig weit, die Septen von ziemlich

zahlreichen neutrophilen Leucocyten und einigen Lymphocyten durchsetzt; Leucocyten finden sich auch spärlich innerhalb der vom Tumor erfüllten Alveolen. Das Alveolarepithel ist in den vom Tumor stark ergriffenen Teilen kaum mehr erkennbar; dort, wo das Krebsgewebe noch nicht sehr dicht steht (am Rande des Knotens) ist es erhalten, die Zellen stellenweise sogar leicht vermehrt und desquamiert. Im Zentrum des Knotens ist das Gewebe größtenteils nekrotisch; nur noch an wenigen Stellen sind Stroma- und Krebsgewebe noch deutlich zu erkennen. Die nekrotischen Teile werden von einigen Gefäßen durchzogen, in deren unmittelbarer Umgebung die Kernfärbung erhalten ist. — Gegen das gesunde Lungengewebe ist der Tumor unscharf abgegrenzt; einzelne dünne Krebszellstränge sind auch in von Knoten entfernten Alveolen zu erkennen. Das nicht ergriffene Lungengewebe erscheint in der Nähe des Tumors komprimiert und stellenweise atelekatisch: die Alveolen sind verkleinert, die Septen aber zart und die Kapillaren normal weit; in den Alveolen finden sich hie und da einige neutrophile Leucocyten. Das Alveolarepithel ist an einigen Stellen desquamiert und füllt dann die Alveolen fast ganz aus. Das von der Metastase weiter entfernte Lungengewebe ist normal.

IV.

Epikrise

Es handelt sich also um einen Fall von sekundärem Carcinom der Haut, das zuerst im bestrahlten Gebiet am Bauche auftrat und sich von dort aus auf die untere Extremität ausbreitete. Das linke Bein und die linke Hälfte der Bauchhaut wurden stärker befallen; auch der Primärtumor saß vorwiegend links. Bestrahlt wurden beide Seiten gleich stark mit einer durchaus nicht hohen Dosis Roentgenstrahlen (1100 r auf 10 Sitzungen innerhalb eines Monats verteilt). Nie war ein Erythem als Folge der Röntgenbestrahlung zu beobachten, ebensowenig klagte die Patientin über irgendwelche Schmerzen in der Haut während der Behandlung.

Der Primärtumor — ursprünglich ein Carcinoma solidum uteri — weist die bei uns leider übliche Krankengeschichte auf. Drei bis vier Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden wird erst der Arzt aufgesucht, so daß es für eine einigermaßen aussichtsreiche Behandlung bereits zu spät ist. In der Klinik wurde Radium intracervical und in das Scheidengewölbe eingelegt (Gesamtdosis 8000 mg h), worauf die subjektiven Beschwerden zurückgingen, ein parametrales Infiltrat aber nicht beseitigt werden konnte. Ein Monat nach der Bestrahlung erneute Beschwerden (Oedem), welche die Patientin ins Spital führten. — Die Probeexcision des Primärtumors ergab jetzt die patholog. anat. Diagnose Cancroid, was nach Aschoff (1913) auf die Wirkung der radioaktiven Substanz zurückzuführen ist: Metaplasie (Verhornung) als Bestrahlungsfolge. Hierauf wurde die Patientin in oben beschriebener Weise mit Röntgenstrahlen behandelt. Das Allgemeinbefinden war nach

dieser Behandlung gut. 4—6 Monate später traten die ersten Hauterscheinungen auf. Leider fehlen uns aus dieser Zeit objektive Befunde; doch gab die Patientin an, die Haut habe sich allmählich mit einem heftig juckenden „Ausschlag" bedeckt, habe sich verhärtet und verdickt. Schmerzen haben die Hautmetastasen nicht verursacht. Solche, „tiraillements", beschreibt Askanazy (l. c.) in seinem Fall, während bei anderen Autoren (Clairmont, Kaufmann-Wolff, Schierge l. c.) die Hautmetastasen wie bei meinem Fall keine Schmerzen hervorgerufen haben. Das sekundäre Hautcarcinom ist offenbar nur schmerzhaft, wenn die Knoten in naher Beziehung zu den Nerven stehen.

Der Verlauf war außerordentlich charakteristisch. Nach einigen Monaten tritt ein sekundärer Hautkrebs auf, der als infaustes Zeichen gewertet wird und wirklich innerhalb eines Jahres zum Tode führt. Dabei haben sich in unserem Fall die Knoten sekundär mit Streptokokken infiziert und sind deshalb in den letzten Wochen des Lebens allgemein vereitert. In der Tat sehen wir zwischen den Epidermiszellen da und dort Leucocyten.

Die Hautmetastasen sind wohl lymphogen enstanden. Dafür spricht das starke Befallensein sämtlicher regionaler Lymphdrüsen, welches den Abfluß der Lymphe aus den befallenen Hautgebieten verhinderte und der retograden Infarzierung mit Krebszellen die Wege ebnete. Die hämatogenen Metastasen in Lunge und Leber sind nur sehr wenig ausgedehnt und wohl erst sehr spät entstanden.

Auch die Verbreitungsweise über die Haut ist kennzeichnend. Von dem Bestrahlungsfeld aus, wo die Ansiedlung im Beginn ziemlich scharf begrenzt gewesen sei, breiteten sich die Metastasen — sobald die Abwehr des Organismus darniederlag — rasch über die Bauchhaut und die Beine, besonders das linke aus. Hier konnten sich die Metastasen zu größeren, über die Haut hervorragenden Knoten von bis zu

4,5 cm Durchmesser entwickeln. Diese Knoten zerfielen geschwürig und vereiterten sub finem.

Histologisch erschienen die Metastasen, die sich nicht zu Knoten entwickelt hatten, in der Form des von Unna (l. c.) beschriebenen carcinomatösen Lymphbahninfarktes der Haut. Sämtliche Lymphgefäße des Coriums sind maximal erweitert; das Endothel ist zum größten Teil zerstört; die Krebszellnester und -stränge erfüllen die Lymphgefäße und Gewebslücken vollständig. In der Subcutis finden wir entsprechend dem weitmaschigeren Lymphgefäßnetz kaum Metastasen. Auch sind die wenigen dort vorhandenen Krebszellstränge nur klein und das Endethol der Lymphgefäße erhalten. — Dagegen sehen wir, daß sich der Krebs in den später ergriffenen Hautpartien des linken Beines zu mächtigen Knoten entwickeln konnte, die überall die Epidermis durchbrachen. Dieses ungehemmte Wachstum wird sich wohl durch das vorher schon monatelang bestandene Oedem der Hautpartien erklären lassen, welches offenbar eine starke Erweiterung der Lymphgefäße zur Folge hatte. So trafen die Krebszellen hier gar keinen Widerstand an.

Noch eine Beobachtung ist festzuhalten: Wir fanden in der Haut neben den teilweise ulzerierten Krebsknoten **nichts,** was auf spezifische Röntgenschädigung schließen ließe. Die Wucherung der Epidermis, die nur geringe entzündliche Infiltration, die Erweiterung der Lymphgefäße, alle diese Veränderungen lassen sich aus der Anwesenheit der Karzinomknoten erklären. Sie sind längst bekannt (Ribbert, Askanazy u. a.). Andererseits konnte ich keine echte Röntgenschädigung finden (Alopezie, Atrophie der Haut, Schädigung des Stratum germanativum, Pigmentvermehrung), was ja bei der kleinen Dosis und der vorsichtigen Applikation ohne weiteres erklärlich ist. Die **ersten** Veränderungen nach Röntgenbestrahlung sind eben nicht spezifischer Natur. (Lit. bei Lubarsch-Waetjen im Handbuch von Lazarus).

Zusammenfassung

1. Hautmetastasen von Carcinomen innerer Organe sind ziemlich selten. Am häufigsten wurden solche bei Magencarcinomen beobachtet; an zweiter Stelle steht der Gebärmutterkrebs.

2. Die Bedingungen, unter denen sekundäre Hautcarcinome entstehen, sind unbekannt. Anatomische Veränderungen der Haut spielen vielleicht eine Rolle, vor allem die Röntgenbestrahlung. Zusammenstellung von 5 Fällen der Literatur, in denen eine Metastasierung in die röntgenbestrahlte Haut erfolgte.

3. Beschreibung eines Falles von Aussaat eines Uteruscarcinoms in das bestrahlte Hautgebiet. Die Krebszellen sassen in den maximal erweiterten Lymphgefäßen, deren Endothel meist zerstört wurde. Eine Schädigung der Haut durch die Röntgenstrahlen konnte histologisch nicht nachgewiesen werden.

Ich möchte nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. W e g e l i n für die wohlwollende Hilfe, die er meiner Arbeit angedeihen ließ, den besten Dank auszusprechen.

Zu Dank bin ich ferner verpflichtet den Herren Prof. Dr. G u g g i s b e r g für die Ueberlassung der Krankengeschichte, sowie Herrn Dr. O. S c h ü r c h in Winterthur für wertvolle Literaturhinweise.

Literatur

Abderhalden, Die Schutzfermente des Organismus 1912.

Abadie, Métastase cervicale cutané diffuse d'un cancer de l'estomac. Pr. v. du 43. congr. fr. de chir.

Aschoff, Zur Frage der Beeinflußbarkeit tiefliegender Krebse durch strahlende Energie.

Askanazy, Zur Klinik und Pathologie des metastatischen Krebses der Haut. Berl. kli. Ws. Nr. 46/1912.

Blau, Einiges Pathologisch-anatomische über Gebärmutterkrebs. Inaug. Diss. Berlin 1870.

Cain und Salomon, Contribution à l'étude de la radiosensibilité du cancer de l'oesophage. Presse médicale Nr. 18/1937.

Clairmont, Einige seltene Metastasen. Arch. klin. Chir. **89,** 532, 1909.

Clemmesen, The influence of X-Radiation on the development of immunity to heterologous transplantation of tumors. Kopenhagen 1938 Levin und Munksgaard.

Dybowsky, Zur Statistik des Gebärmuttercarcinoms. Inaug. Diss. Berlin 1880.

Frankl und Kimball, Cit. nach Ritter und Lewandowsky.

Fillié, Ueber Hautmetastasen eines Schilddrüsencarcinoms. Dermat. W's. **58,** 676, 1914.

Furuta, Ueber die Ausbreitungswege der Carcinommetastasen in der Haut. Arch. f. Derm. **147,** 251, 1924.

Garbrecht, Ein Fall seltener Metastasenbildung eines Corpuscarcinoms. Inaug. Diss. Berlin 1922.

Gates, Cutaneous metastases in malignant diseases. Amer. J. of Cancer **30,** 718, 1937.

Haendly, Pathologisch-anatomische Ergebnisse der Strahlenbehandlung. Strahlentherapie **12,** Nr. 1/1921.

idem, Ein Beitrag zur Strahlenwirkung. Arch. f. Gynaec. **109,** 409, 1918.

idem, Ausbreitung und Metastasierung des Uterus- und Ovarialcarcinoms. Z. f. Gebh. und Gyn. **76,** 633, 1915.

Holtermann, Hautmetastasen bei Genitalcarcinomen und ihre Behandlung. Z. f. Gebh. und Gyn. **114,** 350, 1937.

Kaufmann-Wolff, Klinische und histologische Beobachtungen bei Hautmetastasen. Arch. f. Derm. **114,** 709, 1913.

Kitain, Zur Kenntnis der Häufigkeit und der Lokalisation von Krebs-

metastasen mit besonderer Berücksichtigung ihres histologischen Baus. Virchows Arch. **238**, 289, 1922.

Laache, Ueber einige metastasische Hauttumoren. Z. f. klin. Med. **77**, 209, 1913.

Lomer, Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms. Z. f. Geb. und Gyn. **50**, 305, 1903.

Lubarsch und Waetjen, Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde etc. hgg. von **Lazarus** 2. Auflage, Berlin 1928. Bd. 1, S. 708 ff.

Marschall, Carcinomatöse Hautmetastasen bei Lippen- und Drüsenkrebs. Derm. W'schr. **137**, 1935.

Matras, Das sekundäre Carcinom der Haut, Wiener klin. W's. 1408f., 1931.

Meyer S., Métastases rétogrades cutanées dans le cancer du col uterin. Rev. fr. gyn. **26**, 638, 1931.

Müller M. Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren. Inaug. Diss. Bern 1892.

Offergeld, Hautmetastasen bei Uteruscarcinom. Mon. schr. Gebh. **29**, 807, 1909.

Prochownik und Adler, Diskussionsbemerkung. Zentr. bl. Gyn. **24**, 482, 1919.

Petersen, Zur Frage des Impfcarcinoms. Arch. f. Derm. **70**, 313, 1904.

Quénu und Longuet, Le cancer secondaire du nombril. Rev. de chir. **16**, 97, 1896.

Ribbert, Das Carcinom. Bonn 1911.

Ritter und Lewandowsky, Bericht über einen Fall von multiplen Hautmetastasen. Strahlentherapie **4**, 412, 1914.

Schmidt M. B. Ueber Krebszellenembolien in Lymphgefäßen. Verh. Ges. dt. Naturf. II, 1897.

Schürch O., Ueber Hautmetastasen im Bestrahlungsfeld bei Pyloruscarcinom. Z. f. Krebsforschg. **41**, 47, 1937.

Schierge, Ueber allgemeines Oedem infolge ausgedehnter Lymphgefäßmetastasen bei Magencarcinom. Virchows Arch. **237**, 129, 1922.

Unna P. G., Histopathologie der Hautkrankheiten 1894.

Virchow, Demonstration. Verh. Berl. Ges. Gebh. **10**, 140, 1856.

Wertheimer, Metastasierung bestrahlter und nicht bestrahlter Uteruscarcinome. Strahlentherapie **12**, 90, 1921.

Willimski, Organmetastasen des Uteruscarcinoms. Inaug. Diss. Berlin 1904.